“羅氏”利福全®0.5毫克/2毫克錠

Rivotril®

0.5/2 mg Tablets

Roche

Clonazepam

抗癲癇劑

1. 說明

1.1 治療／藥理分類

抗癲癇劑

ATC code: N03AE01。

1.2 劑型

・錠劑

1.3 使用途徑

・*口服：*錠劑

1.4 無菌與放射聲明

不適用

1.5 成份與含量組成

*主成分：*clonazepam。

0.5 mg及2 mg。

*賦形劑：*Rivotril錠劑含lactose。有關lactose的警告事項，見2.4.1一般（警告及注意事項）。

0.5 mg: Lactose monohydrate、Maize Starch、Starch pregelatinised、Iron oxide red、Iron oxide yellow、Talc、Magnesium stearate。

2 mg: Lactose anhydrous、Starch pregelatinised、Microcrystalline cellulose、Magnesium stearate。

2. 臨床特性

2.1 適應症

癲癇。

說明：

Rivotril一般是作為癲癇之輔助治療。尤其是對失神性發作（包括非典型失神性發作）、雷萬雷氏症候群（Lennox-Gastaut syndrome）、肌抽躍性（myoclonic seizures）與失張性（atonic seizures）發作。

2.2 用法用量

Rivotril的劑量必須依病人臨床反應與藥物耐受性而個別調整。

Rivotril錠劑0.5 mg可分成2等份進行投藥，Rivotril錠劑2 mg可分成2等份或4等份進行投藥。錠劑上之刻線可協助較低劑量的投予。欲將錠劑剝成兩半，將刻線朝上並往下用力扳。

癲癇標準劑量

將Rivotril加入原有抗癲癇藥物療程前，應考慮使用多種抗癲癇藥物可能導致不良反應增加。

為確保最理想的劑量調整，嬰兒應給予滴劑。為方便成人在開始治療時，服用較低的每日劑量，應給予0.5 mg錠劑。

口服單一劑量Rivotril在30-60分鐘後開始發揮作用，孩童可持續6-8小時有效，成人則持續8-12小時有效。

口服治療

為避免在開始治療時發生不良反應，必須於以低劑量開始Rivotril的治療，再慢慢增加每日劑量，至適合各個病人之維持劑量。

嬰兒和10歲以下孩童（或體重30 kg以下）的起始劑量為每日0.01-0.03 mg/kg，分2到3次給藥，其後之劑量增加每3天不得超過0.25-0.5 mg，直到每日*維持劑量*達到大約0.1 mg/kg體重，或可控制其癲癇，或因不良反應而排除了進一步劑量的增加。*孩童的每日最大劑量*不可超過0.2 mg/kg體重。

依據10歲以下孩童（見上段）與成人（見下段）確立的劑量，對於10-16歲的孩童之*建議劑量如下：起始劑量為每日1-1.5 mg，分2-3次給藥，其後之劑量增加為每3天0.25-0.5 mg*，直至達到各個病人的維持劑量為止（通常為每日3-6 mg）。

成人的起始劑量不可超過每日1.5 mg，分3次給藥。其後之劑量增加為每3天0.5 mg，直到癲癇被適當的控制，或因不良反應而排除了進一步的劑量增加，其*維持劑量*須視其每一病人的反應，通常每日維持劑量為3-6 mg即足夠。成人最大治療劑量為每日20 mg，且不可超過。

每日劑量必須均分為3等份，若劑量未被均等分配，其中最大劑量部份應在睡前給予。維持劑量最好在治療1-3星期後達到。一旦達到維持劑量的程度，每日劑量可於晚上單次投予。

2.2.1 特殊用法用量

老年病患

老年病患應盡可能使用最低劑量（請見2.5.5特殊族群的使用：老年病患），且在向上調整劑量時應特別小心。

腎功能不全

目前尚未研究過clonazepam對併有腎功能不全之患者的安全性與療效，不過，從藥物動力學的觀點來看，此類患者並不須調整劑量（見3.2.5特殊族群之藥物動力學）。

肝功能不全

嚴重肝功能不全病患不可接受clonazepam治療（見2.3禁忌），輕度至中度肝功能不全病患應盡可能使用最低劑量。

癲癇

Clonazepam可與一個或幾個其他抗癲癇藥物併用，在此狀況下，每個藥物的劑量必須調整以達到最理想作用。

如同所有抗癲癇藥物，以Clonazepam治療時一定不能突然停藥，必須逐步地減低劑量（見2.6不良反應）。

2.3 禁忌

Rivotril禁用於已知對clonazepam或其任何賦形劑過敏之病患，以及嚴重呼吸功能不足或嚴重肝功能不全病患，因為benzodiazepines可能會引發肝性腦病變。

2.4 警告及注意事項

2.4.1 一般

併用opioid類藥品

Benzodiazepine類藥品與opioid類藥品併用，可能導致重度鎮靜（profound sedation）、呼吸抑制、昏迷及死亡之風險，故僅限於其他治療方式均無法達到預期效果時，方可考慮併用，且應使用最低有效劑量及最短治療時間，並嚴密監測病人是否有呼吸抑制及鎮靜等相關症狀。

本藥成分為第四類管制藥品，使用時請遵醫囑。

在持續使用clonazepam治療期間，可能會發生一些療效減弱或消失的狀況，這在長期使用clonazepam進行治療時，尤須特別留意。

肝功能不全

若罹患嚴重肝功能不全，benzodiazepines可能會誘發或加重肝性腦病變。對輕度至中度肝功能不全病患投予Rivotril時應特別謹慎（見2.3禁忌）。

中樞神經系統、精神病與憂鬱症

Rivotril用於共濟失調之病患時應特別謹慎。

Benzodiazepines不建議作為精神疾病之主要治療用藥。

病患有憂鬱及／或企圖自殺的病史時，必須密切監視。

重症肌無力

與任何具中樞神經系統（CNS）抑制劑及/或肌肉鬆弛劑特性之藥物成分一樣，對重症肌無力病患投予Rivotril時應特別謹慎。

併用酒精／中樞神經系統（CNS）抑制劑

應避免將Rivotril與酒精或/及中樞神經系統抑制劑併用，這可能會增加Rivotril之臨床效果，其中包括可能導致陷入昏迷或死亡之嚴重鎮靜效果、臨床相關性呼吸及／或心血管抑制作用（見2.4.4與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用及2.7過量）。

若發生急性酒精或藥物中毒，應特別謹慎使用Rivotril。

精神與「異常」反應

異常反應如煩躁不安、激動、易怒、攻擊性、焦慮、妄想、憤怒、惡夢、幻覺、精神病、不當行為或其他不良行為反應已知和使用benzodiazepines有關（見2.6.1上市後經驗章節）。若發生前述反應，應停止使用藥物。兒童和老年人較容易出現異常反應。

失憶症

使用治療劑量之benzodiazepines即可能造成順行性失憶症（anterograde amnesia），而劑量越高風險越高。

睡眠呼吸中止症

Benzodiazepines不建議用於有睡眠呼吸中止症之病患，因為可能會增強呼吸抑制作用。有鑑於癲癇患者較常罹患睡眠呼吸中止症，而benzodiazepine會引發之鎮靜效果與呼吸抑制作用，需考量睡眠呼吸中止症、癲癇發作與發作後缺氧之間的相關性。因此，僅可於預期效益超過潛在風險時，才可對有睡眠呼吸中止症之癲癇病患使用Rivotril。

呼吸異常

對有呼吸系統疾病之病患（例如，慢性阻塞性肺部疾病），必須依據其個人需求小心調整Rivotril劑量。

癲癇

當病患正同時接受其他中樞作用藥物或抗痙攣（抗癲癇）藥物治療時，必須依據其個人需求小心調整Rivotril劑量（見2.4.4與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用）。

癲癇患者服用之抗痙攣藥物包括Rivotril皆不可驟然停藥，因會導致癲癇重積狀態發作。當臨床醫師判斷需要降低藥量或停藥時，應循序漸進地進行。

乳糖不耐症

罹患半乳糖不耐症、Lapp乳糖酵素缺乏症或葡萄糖－半乳糖吸收不良等罕見遺傳疾病的病患，不可使用本藥物。

紫質症

紫質症病患必須小心使用Rivotril，因為藥物可能具有紫質生成作用（porphyrogenic effect）。

2.4.2 藥物濫用及依賴性

使用benzodiazepines可能會發展出對這些藥品身體上和心理上的依賴性（見2.6不良反應）。此依賴性的危險性隨著治療的劑量和期間增加而增加，有酒精及／或藥物濫用病史的病人中尤其顯著。多種藥物濫用者曾通報濫用現象。Rivotril用於有酒精或藥物濫用病史之病患應極度小心。

一旦身體依賴性產生，突然停藥將會伴隨戒斷症狀。於長期治療期間，使用一長期時間後，可能發展出戒斷症狀，尤其是在高劑量下或如果每日劑量迅速降低或突然停藥時。症狀包括震顫、流汗、情緒激動、睡眠障礙和焦慮、頭痛、腹瀉、肌肉疼痛、極度焦慮、緊張、坐立不安、情緒改變、精神混亂、易怒和與本身疾病相關的癲癇發作。重症病患則會出現下列症狀：現實感喪失、自我感喪失、聽覺過敏、四肢麻木和刺痛感、對光、噪音及身體接觸敏感或幻覺。由於戒斷症狀的危險性在突然停止治療後更高，所以應避免突然停藥，並且應以漸漸減少每日劑量來終止治療－即使只是短時期的治療。

2.4.3 駕駛及機器操作能力

即使是按醫囑服用，clonazepam仍會使反應變慢至使駕駛或操作機器的能力受損之程度。喝酒會加重此影響。

駕駛、操作機器和其他危險的活動應全部避免，或至少在開始治療的前幾天避免這些活動。具有對這個問題的主要決定權者是開立本藥處方之醫師，且其決定應以病人對治療和服用劑量的反應為依據（見2.4.4與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用及2.6不良反應）。

2.4.4 與其他藥物間的交互作用以及其他形式的交互作用

Rivotril可和一個或多個抗癲癇藥併用。與其他藥物產生藥物動力學交互作用的機率低，然而加入一個額外的藥物到病人的療程中時，應小心評估對整體療效反應的影響，因為不需要的作用如鎮靜和冷淡等可能更容易發生。在此情況下，每個藥物的劑量必須調整以達到最適宜、理想的效果。

藥物動力學藥物－藥物交互作用（DDI）

Phenytoin、phenobarbital、carbamazepine、lamotrigine及影響程度較小之valproate等抗癲癇藥物可能會增加clonazepam的廓清率，因此合併治療期間會降低後者血漿濃度至多38%。

Rivotril可能會影響phenytoin濃度。由於clonazepam-phenytoin交互作用具雙向特性，因此與Rivotril併用時，依據Rivotril劑量與病患因素影響，phenytoin濃度可能維持不變、增加或下降。

Rivotril本身不會誘導負責代謝其本身的酵素活性，目前並不清楚哪些酵素參與代謝Rivotril，但其中包含CYP3A4。CYP3A4抑制劑（例如fluconazole）因此可能會削弱Rivotril的代謝效果，進而提高藥物濃度與效果。

和選擇性血清素再吸收抑制劑sertraline（弱效CYP3A4誘發劑）、fluoxetine（CYP2D6抑制劑）及抗癲癇藥物felbamate（CYP2C19抑制劑；CYP3A4誘發劑）併用不會影響clonazepam的藥物動力學。

藥效學藥物－藥物交互作用（DDI）

併用Rivotril和valproic acid 偶爾可能引起小發作癲癇重積症。

當Rivotril與任何中樞神經作用抑制劑（包括酒精）併用時，可能也會加強副作用，例如鎮靜作用以及心臟－呼吸抑制作用。

服用Rivotril的病人應避免服用酒精（見2.4.1一般〔警告及注意事項〕）。

關於其他中樞神經系統抑制劑（包括酒精）的警告事項請見2.7過量。

併用中樞作用藥物治療時，每個藥物的劑量必須調整以達最理想的效果。

以Rivotril治療的癲癇的病人不可喝酒，因為它可能會改變藥物的作用，降低治療的效果或產生非預期的不良反應。

使用本藥時併服葡萄柚或葡萄柚汁時，應注意可能產生之藥品相互作用。

2.5 特殊族群的使用

2.5.1 懷孕

從臨床前研究中，並不能排除clonazepam具有產生先天性畸形的可能性。從流行病學的資料評估，亦顯示抗痙攣藥可能為致畸胎原；然而，從發表的流行病學報告中，很難去決定是那一個藥物或那一群併用藥物造成新生兒的缺陷。其他因素如遺傳因子或癲癇狀況本身可能在導致先天缺陷的過程中較藥物扮演更重要角色的可能性也仍然存在。在這些前提下，只有當可能的效益勝過對胎兒的危險性時，才可給予孕婦此藥。

在懷孕期，只有當必需要使用Rivotril時，才可給予。在懷孕的最後三個月或分娩時給予高劑量Rivotril，可能造成未出生兒的心跳不規則，新生兒的體溫過低、肌張力過低、輕度呼吸抑制和餵食困難。此外，亦應切記懷孕本身和突然停藥兩者皆可能加重癲癇的病情。

Benzodiazepines造成新生兒發生戒斷症狀偶爾會被通報。

2.5.2 分娩

見 2.5.1 懷孕。

2.5.3 授乳母親

雖然已發現Rivotril的活性成分只有小部分會進入母乳中，進行此藥治療的母親仍不應該授乳。如果必須要使用Rivotril，則應停止授乳。

2.5.4 小兒使用

對嬰兒及幼童使用Rivotril可能會導致唾液及支氣管分泌物的生成量增加。因此應特別注意維持呼吸道的通暢。見2.4.1一般（警告及注意事項）。

2.5.5 老年病患

即使在benzodiazepine血漿濃度相近的情況下，老年病患的benzodiazepine藥理作用往往大於年輕病患。這可能是因為年齡相關造成藥物－受體交互作用、受體後機制以及器官功能出現變化所致。

2.5.6 腎功能不全

見 3.2.5 特殊族群之藥物動力學。

2.5.7 肝功能不全

見2.2.1特殊用法用量及2.4.1一般（警告及注意事項）。

2.6 不良反應

2.6.1 上市後經驗

*免疫系統異常：*服用benzodiazepines曾被報導有過敏反應和非常少案例的過敏性休克（anaphylaxis）。

*內分泌異常：*個別病例報導有小孩第二性徵早熟的可逆性發展（不完全的早發性青春期）。

*精神異常：*情感與情緒障礙、精神混亂、心智錯亂的症狀被報導過。憂鬱症可能會發生在以Rivotril治療的病人，但這也可能是與原本的疾病有關。

有觀察到下列非常規性反應（paradoxical reaction）：煩躁不安、激動、易怒、攻擊性、緊張、敵意、焦慮、睡眠障礙、妄想、憤怒、夢魘、異常夢境、幻覺、精神病、過動、不當行為或其他不良行為反應。

若發生上述或相關反應，應停止使用藥物。非常規性反應較容易出現在兒童與老年人上。

在極少案例中可能發生性慾改變。

依賴性和戒斷現象，請見2.4.2藥物濫用及依賴性。

*神經系統異常：*注意力不集中、嗜睡、反應緩慢、肌張力過低、暈眩、運動失調。這些作用較常見且通常是短暫的，且在治療的過程中或降低劑量下，大多會自然消失。在開始治療時慢慢地增加劑量，可部份避免這些情況。

在極少案例中已觀察到頭痛的症狀。

尤其在長期或高劑量治療時，可能發生可逆性異常如發音困難、行動協調性降低和步伐異常（運動失調），以及眼球震顫。

順行性健忘在使用benzodiazepines治療劑量下可能會發生，劑量愈高風險愈高。健忘可伴隨不適當行為的發生。

某些形式的癲癇患者在長期治療期間可能會出現發作頻率升高的現象。

*眼睛視力異常：*可能會發生可逆性的視力異常（複視），特別於長期服用或高劑量的使用情況下。

*心臟異常：*曾有心臟衰竭包括心臟停止被報導過。

*呼吸道、胸部和縱膈系統異常：*可能發生呼吸抑制，尤其是靜脈注射clonazepam。這作用可能因已存在的氣道阻塞或腦損害或已給予其他具抑制呼吸作用的藥物而更惡化。原則上，可小心調整劑量以符合個別需求來避免這作用。

在嬰兒和較小孩童，Rivotril可能會增加唾液和支氣管分泌物的產生，因此必須特別注意維持呼吸道的通暢。

*胃腸消化系統的異常：*在極少案例中有下列症狀被報導過：噁心、上腹部症狀。

*皮膚和皮下組織異常：*在極少案例中可能會發生以下症狀：蕁麻疹、搔癢、皮疹、短暫頭髮掉落、色素沈著改變。

*肌肉骨骼和結締組織異常：*肌肉無力，這些作用較常見且通常是短暫的，且在治療的過程中或降低劑量下，大多會自然消失。在開始治療時慢慢地增加劑量，可部份避免這些情況。

*腎臟與泌尿系統異常：*在極少案例中可能會發生尿失禁。

*生殖系統和乳房異常：*在極少案例中可能會發生勃起障礙。

*一般性的異常和投藥部位狀況：*疲倦（疲勞，厭倦），這些作用較常見且通常是短暫的，且在治療的過程中或降低劑量下，大多會自然消失。在開始治療時慢慢地增加劑量，可部份避免這些情況。非常規性反應，包括易怒曾被觀察到（請見精神方面的異常）。

*受傷、中毒和因醫療處置造成的併發症：*已有benzodiazepine使用者發生跌倒及骨折的報告。併用鎮靜劑（包括酒精的飲料）者及老年人，其風險會較高。

*研究報告：*在極少案例中可能會發生血小板數量減少。

2.7 過量

症狀

Benzodiazepines常會導致嗜睡、運動失調、發音困難及眼球震顫。單獨使用過量的Rivotril很少會危及生命，但可能會發生反射消失、窒息、低血壓、心臟呼吸抑制及昏迷的案例。如果發生昏迷的現象，通常只會持續幾個小時，但特別在老年病患也可能會持續更久，並可能會週期性發生。血漿濃度高於治療效果時可能導致病患的癲癇發生頻率增加（見3.2.1藥物動力學特性：吸收）。對併有呼吸疾病的患者，benzodiazepine的呼吸抑制作用會更為嚴重。

Benzodiazepines會增強其它中樞神經系統鎮靜劑（包括酒精）的作用。

治療

監測病患的生命跡象及依病患臨床狀態著手進行支

持療法。病患尤其可能需要心肺或中樞神經系統方面之症狀治療。
採用適當的方法以避免進一步吸收，例如1-2小時內投予活性碳。若投予活性碳，對有嗜睡現象的患者，務必採取氣道保護措施。在藥/食物混用的情況下，也可考慮進行洗胃，然而並不建議將其做為常規的處置措施。
如果中樞神經系統抑制的情形很嚴重，可考慮使用flumazenil（安易醒®），這是一種benzodiazepine拮抗劑。只有在嚴密監視的情況下才可採取這種做法。由於flumazenil的半衰期很短（約1小時），因此，使用此藥的患者必須在此藥作用消失後持續接受監視。Flumazenil與會降低癲癇發作閾值的藥物（如三環抗憂鬱劑）併用須非常小心。關於正確使用此藥的進一步說明，請參閱flumazenil（安易醒®）處方資訊。
警告
Benzodiazepine拮抗劑安易醒®（主成分：flumazenil）不能用於已使用benzodiazepines來做治療的癲癇病人，因為拮抗benzodiazepine的作用在此種病人可能會引起（癲癇）發作。

3. 藥理特性及療效

3.1 藥效學特性

3.1.1 作用機轉

Clonazepam具有benzodiazepines常見的藥理特性，包括抗痙攣（抗癲癇）作用、鎮靜作用、肌肉鬆弛作用及焦慮緩解作用。Benzodiazepines之主要作用乃透過強化GABA神經傳導而增強抑制性突觸。Benzodiazepines存在時，會透過正向之異位性調節作用，增強GABA受體對於神經傳遞物質之親和性，因而加強GABA在突觸後細胞膜上增益氯離子電流之作用。有動物研究的數據顯示，clonazepam也可對血清素產生作用。動物研究數據及人類腦電圖研究的結果顯示，clonazepam可迅速抑制多種類型的陣發性活動，包括失神性發作（小發作）中的棘慢波、徐棘波、泛發性棘波、顳葉或其它位置的棘波、以及不規則的棘波和慢波等。
Clonazepam對泛發性與局部性癲癇都可能產生有利的作用，但和局部性異常相比較，泛發性之EEG異常往往更常受到clonazepam之抑制。

3.2 藥物動力學特性

3.2.1 吸收

口服投予Rivotril錠劑之後，clonazepam會快速且幾乎完整地為身體所吸收。Clonazepam會在1-4小時內達到尖峰血中濃度。其吸收半衰期約為25分鐘左右，絕對生體可用率約為90%，但個體差異甚大。從clonazepam的吸收程度觀點，Rivotril錠劑與口服溶液具有相等的生物相等性，但是錠劑的吸收速率較低。
Clonazepam在每日一次之療程下達到穩定狀態後的血漿濃度，要比口服單一劑量後的血漿濃度高出3倍；而每日兩次及三次之療程的預測累積比率則分別為5倍和7倍。在每日三次，每次投予2 mg的多重口服劑量之後，clonazepam的穩定狀態投藥前血漿濃度平均為55 ng/ml。Clonazepam的血漿濃度與劑量呈線性關係。Clonazepam的抗痙攣血漿濃度目標值為20至70 ng/ml。大部分血漿濃度在穩定狀態高於100 ng/ml之病患都曾發生過重度毒性作用，包括癲癇發作頻率增加。

3.2.2 分佈

Clonazepam會極為快速地分佈進入各種器官及身體組織，且主要是為腦部組織所吸收。
其分佈半衰期約為0.5-1小時，分佈體積為3公升/公斤。其血漿蛋白結合率為82-86%。

3.2.3 代謝

Clonazepam會廣泛地經由還原作用代謝成7-amino-clonazepam，以及經由N-乙醯化作用代謝成7-acetamido-clonazepam。在C-3位置也會出現羥化反應。肝臟細胞色素P450 3A4也涉及使clonazepam轉變成不具藥理活性或活性極弱之代謝物的氮還原作用（nitroreduction）。
其代謝物會以游離態或結合態（葡萄糖苷酸及硫酸鹽）化合物的形式出現於尿液中。

3.2.4 排除

其平均排除半衰期為30-40小時，且與使用劑量無關。清除率大約55毫升/分鐘，不受性別影響，但標準化體重下之清除率會隨著體重增加而下降。
有50-70%及10-30%的劑量會以代謝物的形式分別排入尿液及糞便。經由尿液排泄的原形clonazepam通常不到投予劑量的2%。

3.2.5 特殊族群之藥物動力學

腎功能不全：
腎功能不全並不會影響clonazepam的藥物動力學。根據藥物動力學的資料，腎功能不全病患不須調整劑量。
肝功能不全：
肝硬化病患的血漿蛋白與clonazepam之結合作用與健康受試者有顯著的差異（游離藥物量17.1±1.0% 相較於13.9±0.2%）。
儘管目前尚未進一步探討肝功能不全對clonazepam藥物動力學之影響，但另一種高相似度藥物nitrobenzodiazepine（nitrazepam）之使用經驗證實，肝硬化病患之游離clonazepam清除率可能降低。
老年病患：
Clonazepam在老年人體內的藥物動力學目前尚未確立。
小兒病患：
整體而言，排除動力學在兒童與成人類似，對兒童投予治療劑量（0.03-0.11 mg/kg）後，其血清濃度與成人有效濃度範圍相同（13-72 ng/ml）。
對新生兒短時間輸注每公斤0.10毫克之劑量後，輸注結束時藥物濃度可達到28-117 ng/ml，並於30分鐘後下降至18-60 ng/ml；這些濃度具耐受性且無明顯的副作用。新生兒清除率數值受出生後年齡影響。新生兒體內的排除半衰期數值與成人範圍相同。
兒童清除率數值為0.42 +/- 0.32 ml/min/kg（年齡2-18歲）與0.88 +/- 0.4 ml/min/kg（年齡7-12歲）；這些數值會隨體重增加而下降。兒童攝取生酮飲食不會影響clonazepam濃度。

3.3 臨床前安全性

3.3.1 致癌性

目前尚未曾針對clonazepam進行過任何的2年致癌性研究。不過，在一項針對大鼠所進行的18個月長期研究中，於最高達300毫克/公斤/天的試驗劑量下，並未發現任何和治療有關的組織病理變化。

3.3.2 致突變性

在利用具有活體外或宿主媒介性代謝活化作用之細菌系統所進行的基因毒性試驗中，並未發現clonazepam有任何的基因毒性傾向。

3.3.3 生育力受損

針對大鼠評估生育力與一般生殖能力的研究顯示，在10與100毫克/公斤/天的劑量下，受孕率及幼鼠存活率有降低的現象。

3.3.4 致畸胎性

針對小鼠或大鼠，在器官發育期間投予口服劑量分別高達20或40毫克/公斤/天的clonazepam之後，皆未發現任何不良的母體作用或胚胎－胎兒作用。
在數項針對兔子所進行的研究中，投予劑量高達20毫克/公斤/天的clonazepam之後，曾發現一些型態類似的畸形現象（顎裂、開放性眼瞼、胸骨節融合及四肢缺陷），但發生率很低，並且與劑量不具關聯性（見2.5.1懷孕）。

4. 藥劑學特性

4.1 儲存

請儲存於30℃以下。
本品在超過外盒上的有效日期（EXP）之後即不可再使用。
為了避免光照，請保存於原包裝中。

4.2 包裝

2-1000錠 鋁箔盒裝

“羅氏”利福全® 0.5毫克錠　衛署藥輸字第003077號
“羅氏”利福全® 2毫克錠　衛署藥輸字第003078號

藥品應置於兒童無法取得之處。
本藥須由醫師處方使用

2016年11月
CDS 7.0_HA request
08.18-RIV-3B01

製造及分包裝廠：Recipharm Leganes S.L.U.
廠　址：Severo Ochoa, 13 Poligono Industrial de Leganes 28914 Leganes/Madrid, Spain
藥　商：羅氏大藥廠股份有限公司
地　址：台北市信義區松仁路100號40樓、40樓之1、41樓之1
電　話：(02) 27153111

“利福全”與“Rivotril”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。